

Aus dem Pharmakologischen Institut in Marburg  
Direktor: Prof. Dr. med. W. Schmid

# **Über den Antagonismus Lebermikrosomen hemmender und aktivierender Substanzen**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde  
der hohen Medizinischen Fakultät  
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

**Heinrich K. Schieferstein**  
Zahnarzt aus Röddenau/Eder

Marburg 1967



Aus dem Pharmakologischen Institut in Marburg  
Direktor: Prof. Dr. med. W. Schmid

# **Über den Antagonismus Lebermikrosomen hemmender und aktivierender Substanzen**



Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde  
der hohen Medizinischen Fakultät  
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

**Heinrich K. Schieferstein**

Zahnarzt aus Röddenau/Eder

Marburg 1967



Angenommen von der Medizinischen Fakultät  
der Philipps-Universität Marburg

am 27. Januar 1967

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof.Dr.med. Dr.med.dent. H.Heuser

Referent: Prof.Dr.med. W.Schmid

Correferent: Prof.Dr.med. Dr.med.dent. H.Heuser

# MEINEN ELTERN GEWIDMET

|                       |     |
|-----------------------|-----|
| I. Einleitung         | 1   |
| II. Die Eltern        | 2   |
| III. Die Kindheit     | 3   |
| IV. Die Jugend        | 4   |
| V. Die Ehe            | 5   |
| VI. Die Eltern        | 6   |
| VII. Die Kindheit     | 7   |
| VIII. Die Jugend      | 8   |
| IX. Die Ehe           | 9   |
| X. Die Eltern         | 10  |
| XI. Die Kindheit      | 11  |
| XII. Die Jugend       | 12  |
| XIII. Die Ehe         | 13  |
| XIV. Die Eltern       | 14  |
| XV. Die Kindheit      | 15  |
| XVI. Die Jugend       | 16  |
| XVII. Die Ehe         | 17  |
| XVIII. Die Eltern     | 18  |
| XIX. Die Kindheit     | 19  |
| XX. Die Jugend        | 20  |
| XXI. Die Ehe          | 21  |
| XXII. Die Eltern      | 22  |
| XXIII. Die Kindheit   | 23  |
| XXIV. Die Jugend      | 24  |
| XXV. Die Ehe          | 25  |
| XXVI. Die Eltern      | 26  |
| XXVII. Die Kindheit   | 27  |
| XXVIII. Die Jugend    | 28  |
| XXIX. Die Ehe         | 29  |
| XXX. Die Eltern       | 30  |
| XXXI. Die Kindheit    | 31  |
| XXXII. Die Jugend     | 32  |
| XXXIII. Die Ehe       | 33  |
| XXXIV. Die Eltern     | 34  |
| XXXV. Die Kindheit    | 35  |
| XXXVI. Die Jugend     | 36  |
| XXXVII. Die Ehe       | 37  |
| XXXVIII. Die Eltern   | 38  |
| XXXIX. Die Kindheit   | 39  |
| XL. Die Jugend        | 40  |
| XLI. Die Ehe          | 41  |
| XLII. Die Eltern      | 42  |
| XLIII. Die Kindheit   | 43  |
| XLIV. Die Jugend      | 44  |
| XLV. Die Ehe          | 45  |
| XLVI. Die Eltern      | 46  |
| XLVII. Die Kindheit   | 47  |
| XLVIII. Die Jugend    | 48  |
| XLIX. Die Ehe         | 49  |
| L. Die Eltern         | 50  |
| LI. Die Kindheit      | 51  |
| LII. Die Jugend       | 52  |
| LIII. Die Ehe         | 53  |
| LIV. Die Eltern       | 54  |
| LV. Die Kindheit      | 55  |
| LVI. Die Jugend       | 56  |
| LVII. Die Ehe         | 57  |
| LVIII. Die Eltern     | 58  |
| LIX. Die Kindheit     | 59  |
| LX. Die Jugend        | 60  |
| LXI. Die Ehe          | 61  |
| LXII. Die Eltern      | 62  |
| LXIII. Die Kindheit   | 63  |
| LXIV. Die Jugend      | 64  |
| LXV. Die Ehe          | 65  |
| LXVI. Die Eltern      | 66  |
| LXVII. Die Kindheit   | 67  |
| LXVIII. Die Jugend    | 68  |
| LXIX. Die Ehe         | 69  |
| LXX. Die Eltern       | 70  |
| LXXI. Die Kindheit    | 71  |
| LXXII. Die Jugend     | 72  |
| LXXIII. Die Ehe       | 73  |
| LXXIV. Die Eltern     | 74  |
| LXXV. Die Kindheit    | 75  |
| LXXVI. Die Jugend     | 76  |
| LXXVII. Die Ehe       | 77  |
| LXXVIII. Die Eltern   | 78  |
| LXXIX. Die Kindheit   | 79  |
| LXXX. Die Jugend      | 80  |
| LXXXI. Die Ehe        | 81  |
| LXXXII. Die Eltern    | 82  |
| LXXXIII. Die Kindheit | 83  |
| LXXXIV. Die Jugend    | 84  |
| LXXXV. Die Ehe        | 85  |
| LXXXVI. Die Eltern    | 86  |
| LXXXVII. Die Kindheit | 87  |
| LXXXVIII. Die Jugend  | 88  |
| LXXXIX. Die Ehe       | 89  |
| LXXXX. Die Eltern     | 90  |
| LXXXXI. Die Kindheit  | 91  |
| LXXXXII. Die Jugend   | 92  |
| LXXXXIII. Die Ehe     | 93  |
| LXXXXIV. Die Eltern   | 94  |
| LXXXXV. Die Kindheit  | 95  |
| LXXXXVI. Die Jugend   | 96  |
| LXXXXVII. Die Ehe     | 97  |
| LXXXXVIII. Die Eltern | 98  |
| LXXXXIX. Die Kindheit | 99  |
| LXXXXX. Die Jugend    | 100 |



## Inhaltsübersicht

|                                                                                                                                                    | Seite |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A. Einleitung .....                                                                                                                                | 5     |
| B. Methodik .....                                                                                                                                  | 5     |
| C. Versuchsergebnisse .....                                                                                                                        | 6     |
| I a. Evipan-Schlafzeit nach Vorbehandlung mit<br>H y d r a z i n e n :                                                                             |       |
| 1. Hydrazin monochlorid .....                                                                                                                      | 6     |
| 2. Sym. Dimethylhydrazin-dihydrochlorid ....                                                                                                       | 8     |
| 3. Asym. Diäthylhydrazin-dihydrochlorid ....                                                                                                       | 9     |
| 4. N-Amino-Piperidin HCl .....                                                                                                                     | 10    |
| 5. Trimethylhydrazin-jodid .....                                                                                                                   | 10    |
| I b. Evipan-Schlafzeit nach Vorbehandlung mit<br>H y d r a z i d e n :                                                                             |       |
| 1. Isoniazid .....                                                                                                                                 | 12    |
| 2. Iproniazid .....                                                                                                                                | 13    |
| 3. Semicarbazid .....                                                                                                                              | 14    |
| I c. Evipan-Schlafzeit nach Vorbehandlung mit<br>Procain .....                                                                                     | 14    |
| II   Evipan-Schlafzeit nach gleichzeitiger<br>Vorbehandlung mit narkoseverlängernden u.<br>- verkürzenden Substanzen (Kombinations-<br>versuche) : |       |
| 1. Phenobarbital .....                                                                                                                             | 15    |
| 2. Chloramphenicol .....                                                                                                                           | 17    |
| 3. Phenobarbital und Chloramphenicol .....                                                                                                         | 18    |
| 4. INH und Phenobarbital .....                                                                                                                     | 18    |

|     |                                                                                                         |    |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| III | Die Evipan-Schlafzeit und das relative<br>Lebergewicht nach Vorbehandlung (Lang-<br>zeitversuche) mit : |    |
|     | 1. Aldrin .....                                                                                         | 23 |
|     | 2. Phenobarbital .....                                                                                  | 26 |
| D.  | Diskussion .....                                                                                        | 29 |
| E.  | Zusammenfassung .....                                                                                   | 34 |
| F.  | Literaturverzeichnis .....                                                                              | 37 |

## A. Einleitung

Der Abbau der meisten Pharmaka ist als Entgiftung zu werten, wobei Art und Geschwindigkeit des Abbaues entscheidenden Einfluß auf die Wirkung und Wirkungsdauer des Pharmakons haben. Folge der Entgiftungsreaktionen im tierischen Organismus ist die Umwandlung therapeutisch wirksamer oder schädlicher Stoffe in weniger toxische Produkte oder in solche Verbindungen, die leichter aus dem Körper ausgeschieden werden können. Das Hauptorgan für den chemischen Um- und Abbau ist die Leber; die lipoidlöslichen Fremdstoffen gelangen leicht in die Leberparenchymzellen und werden dort auf verschiedenen Wegen in wasserlösliche ( in der Niere eliminierbare ) Substanzen umgewandelt:

- 1.) durch Oxydation von aromatischen und aliphatischen Verbindungen,
  - 2.) durch Reduktion von Nitro- und Azogruppen,
  - 3.) durch Hydrolyse von Estern und Säureamiden,
  - 4.) durch Konjugation mit Glucuron- oder Schwefelsäure.
- Einige schwer eliminierbare Stoffe werden nur zu schwächer wirksamen Substanzen abgebaut, die in ihrer Struktur den Muttersubstanzen gleichen; andere werden dagegen erst in ihrer oxydierten Form wirksam.
- Alle diese Abbauvorgänge sind an die Gegenwart von Enzymen gebunden, deren Enzymmuster ausschließlich in den

Mikrosomen der Leberzellen lokalisiert sind ( LEYBOLD ), während z.B. die Enzyme der Glykolyse, des Zitronensäurezyklus, des Fettsäureabbaues und der Atmung in den Mitochondrien und im Zellplasma aller Zellen vorkommen.

Wir werden uns im folgenden vorwiegend mit der enzymatischen Oxydation von Pharmaka beschäftigen. Die spezielle Aufgabe dieses Enzymsystems zeigt sich in der Tatsache, daß es bei den Fischen und bei den im Wasser lebenden Amphibien nicht vorkommt und phylogenetisch erst beim Wechsel der Wirbeltiere vom Wasser zum Land notwendig wurde ( BRODIE ). Auch ontogenetisch entwickelt sich dieses Enzymsystem erst in dem Zeitraum kurz vor und nach der Geburt. In den letzten Jahren sind nun Substanzen bekannt geworden, die das oxydierende System in den Lebermikrosomen aktivieren bzw. hemmen; es war möglich diese Vorgänge elektronenmikroskopisch zu verfolgen: Im endoplasmatischen Reticulum der Leberzellen lassen sich zwei verschiedene Membransysteme differenzieren:

- 1.) Die sogen. " rough membranes " mit größeren Granula-Ribosomen ( 120-200 A ) besetzt, denen die Aufgabe der Eiweißsynthese zugesprochen wird ( HULTIN ).
- 2.) Die sogen. " smooth membranes ", ein mehr tubuläres und vesiculäres System ohne Granulabesatz, über dessen Aufgabe noch nichts Sicheres bekannt

ist, das aber als Sitz der oxydierenden Enzyme angesehen wird.

Man nimmt an, daß eine direkte Verbindung der endoplasmatischen Hohlräume mit der Zelloberfläche besteht und auf diesem Wege entgiftete ( = wasserlösliche ) Substanzen leichter eliminiert werden können, während die Zellwand für wasserlösliche Stoffe weniger durchlässig ist. Unter dem Einfluß enzymaktivierender Substanzen kommt es in der Peripherie des endoplasmatischen Reticulums mit Ribosomenbesatz ( sonst Hauptsitz des Glykogens ) zur Neubildung von Tubuli ( 250-500 A ) und zu einer Vermehrung der freien Ribosomen mit gleichzeitig gesteigerter Enzym- und Eiweißsynthese. Diese Veränderungen spielen sich hauptsächlich in der Lämpchenperipherie ab, was wiederum für eine erhöhte Stoffwechselaktivität in diesen Zonen spricht ( REMMER ). Die eigentliche Ursache der Enzymaktivierung ist noch nicht erkannt. Man vermutete eine Enzyminduktion über den Weg einer gesteigerten Steroidausschüttung der Nebennierenrinde; diese Hypothese wurde aber durch entsprechende Versuche an adrenalectomierten Tieren widerlegt ( REMMER ). Durch den enzyminduzierenden Effekt verschiedener Pharmaka ( Barbiturate und andere Schlafmittel, Amidopyrin usw. ) kommt es daher zu einem eigenen schnelleren Abbau mit Verminderung der Wirkungsintensität

und Wirkungsdauer. Außerdem besteht bei längerer Anwendung solcher Substanzen die Gefahr der Gewöhnung; so kann es häufig zur chronischen Vergiftung kommen, da ein mit der Beschleunigung des Abbaues verbundener Wirkungsverlust die ansteigende Toxizität übersehen läßt.

Zur Messung der Aktivität der oxydierenden Enzyme diente bei unseren Versuchen der Hexobarbitaltest; die Narkosedauer entspricht direkt der jeweiligen Mikrosomenaktivität ( REMMER ). Barbiturate werden in der Leber mit Hilfe von  $O_2$  und TPN H in Gegenwart der oxydierenden Enzyme durch Oxydation der Alkylseitenketten abgebaut und entweder frei oder an Glukuronsäure gekoppelt ausgeschieden. Hexobarbital ( E v i p a n <sup>R</sup> ) ist sehr gut lipoidlöslich ( schneller Wirkungseintritt ) und wird daher im Gegensatz zu anderen Barbituraten in der Leber schneller abgebaut, ohne daß es eine enzyminduzierende Wirkung zeigt. Somit bedingt es auch nach längerer Behandlungsdauer keine Gewöhnung.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war die Bestimmung der Mikrosomenaktivität nach Vorbehandlung mit:

- 1.) Hydrazinen und Hydraziden
- 2.) Kombination von enzymaktivierenden und- hemmenden Substanzen
- 3.) Aldrin und Phenobarbital im Langzeitversuch.

## B. Methodik

### 1.) Tiermaterial und Applikationsweise:

Die Versuche wurden mit mindestens 25 g schweren, männlichen Albinomäusen aus der einheitlichen Zucht des Stammes Z 2 ( Versuchstierzucht Ivanovas, Kisslegg ) durchgeführt. Als Nahrung diente standardisiertes Pressfutter ( Sniff ) und Wasser. Die Medikation der Vorbehandlung erfolgte entweder subcutan in die Nackenfalte der Tiere mit 0,1 - 4 %igen, wässrigen Lösungen oder oral mit dem Trinkwasser bzw. mit der Magensonde. Wir verabreichten Hexobarbital intraperitoneal als 5 %ige, wässrige Lösung ( 0,17 g/kg Körpergewicht ).

### 2.) Bestimmung der Evipan-Schlafzeit:

Da die Narkosedauer bei Mäusen von Tag zu Tag und auch im Verlaufe eines Tages schwankt, wurden zu jedem Versuch nicht vorbehandelte Kontrollgruppen unter gleichen Testbedingungen angesetzt; ihre mittlere Schlafzeit setzten wir immer gleich 100, die Schlafzeit der vorbehandelten Tiere wurde auf diesen Wert bezogen. Die Bestimmung der Narkosedauer erfolgte in Versuchsgruppen mit jeweils 6 - 10 Mäusen in einem ruhigen, gleichmäßig temperierten Raum von ca. 25° C. Als Beginn der Narkose werteten wir den Verlust der Stellreflexe ( = Einnahme der Seiten- bzw. Rückenlage ). Die Narkose galt als beendet, wenn die Tiere die passive Seitenlage nicht mehr ertrugen und sich aufrichteten. .

### C. Versuchsergebnisse

#### I a. Evipan-Schlafzeit nach Vorbehandlung mit Hydrazinen \*)

Nach UNDERHILL usw. ( s. HEFFTER's Handbuch ) kommt es nach einer Injektion nicht tödlicher Hydrazindosen im tierischen Organismus durch eine erhöhte Kohlenhydratverbrennung zu einem beträchtlichen Absinken der Blutzuckerwerte mit gleichzeitigem Anstieg des Blutfettgehaltes. Toxische Dosen führen dagegen zu Erregung, gelegentlich zu Kramp fzuständen, zu einem oft tagelang anhaltenden Koma und zu einer massiven Leberverfettung. Im Gegensatz zu Hydrazin, Methyl- und Äthylhydrazin ist das Phenylhydrazin ein ausgesprochener Methämoglobinbildner mit entsprechend stärker ausgebildeten Vergiftungssymptomen einer zunehmenden motorischen Schwäche, die über schwere Kramp fzustände bis zu einer Atemlähmung führt.

#### 1.) Hydrazin-monochlorid: $\text{H}_2\text{N}\cdot\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$

zeigte schon mit 0,05 g/kg ( 0,1 g/kg ) eine deutliche Verlängerung der Evipan-Schlafzeit von 41 % ( + 120 % ). ( Tab. 1, Abb. 1 )

\*) Wir untersuchten die Evipan-Schlafzeit bei einmaliger Vorbehandlung 30 Min. nach Applikation des zu prüfenden Stoffes. ( Abweichungen von dieser Methode sind jeweils unter a. aufgeführt ).

a. Eine dreimalige Gabe von 0,05 g/kg im Abstand von 24 Std. steigerte die Verlängerung auf + 175 % gegenüber + 21 % ( + 41 % ) nach einmaliger Medikation 60 Min. ( 30 Min. ) vor der Narkose.

( Tab. 1, Abb. 2 )

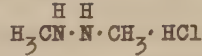
| Vorbehandlung mit<br>Hydrazin-Deriv.<br>(Grenzdosis)**) | Medikation    | Std.*) | Verlängerung |
|---------------------------------------------------------|---------------|--------|--------------|
| Hydrazin-<br>monochlorid<br>( 0,05 g/kg )               | 1 x 0,05 g/kg | 1/2    | + 41 %       |
|                                                         | 1 x 0,1 "     | 1/2    | + 120 %      |
|                                                         | 1 x 0,05 "    | 1      | + 21 %       |
|                                                         | 3 x 0,05 "    | 5      | + 175 %      |
| Sym.<br>Dimethyl-<br>Hydrazin<br>( 0,15 g/kg )          | 1 x 0,1 "     | 1/2    | ( + 11 % )   |
|                                                         | 1 x 0,2 "     | 1/2    | + 28 %       |
|                                                         | 2 x 0,2 "     | 1      | + 99 %       |
| Asym. Diäthyl-<br>Hydrazin<br>( 0,05 g/kg )             | 1 x 0,1 "     | 1/2    | + 48 %       |
|                                                         | 1 x 0,2 "     | 1/2    | + 125 %      |
| N-Amino<br>Piperidin HCl<br>( 0,03 g/kg )               | 1 x 0,025 "   | 1/2    | ( + 9 % )    |
|                                                         | 1 x 0,05 "    | 1/2    | + 80 %       |
| Trimethyl-<br>Hydrazin<br>( 0,10 g/kg )                 | 1 x 0,1 "     | 1/2    | + 22 %       |
|                                                         | 1 x 0,2 "     | 1/2    | + 51 %       |
|                                                         | 2 x 0,1 "     | 3      | ( + 2 % )    |

Tab. 1

\*) Zeitraum zwischen der letzten Medikation und der Evipan-Schlafzeitbestimmung.

\*\*) Die in Spalte 1 angegebenen Dosen sind jeweils die wirksamen Grenzdosen.

2.) Sym. Dimethylhydrazin-dihydrochlorid:



hat selbst in hoher Dosis 0,2 g/kg ( 0,1 g/kg ) = + 28 % ( 11 % ) keinen wesentlichen narkoseverlängernden Effekt. ( Tab. 1, Abb. 1 )

Bemerkung: Die Versuchstiere zeigten ca. 24 Std. nach der subcutanen Injektion einer 4 %igen Lösung = 0,2 g/kg erste Anzeichen einer Nekrose in der Umgebung der Injektionsstelle. Außerdem traten bei diesen Tieren bei Narkoseeintritt kurzdauernde, heftige Krampfstände auf.

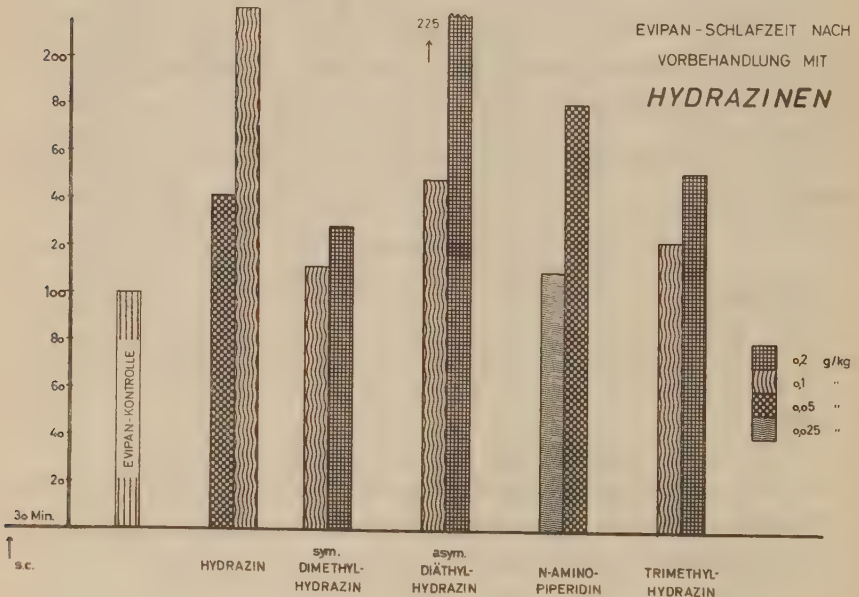
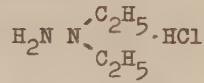


Abb. 1

a. Eine zweimalige Vorbehandlung mit 0,2 g/kg ist wirksamer: Narkoseverlängerung um + 99 %. ( Abb. 2 )

Bemerkung: Auch bei diesen Tieren kam es zu Nekrosen in Gegend der Injektionsstellen und zu reichlichem Austritt seröser Flüssigkeit aus den nekrotischen Bezirken nach der zweiten Injektion.

3.) Asym. Diäthylhydrazin-dihydrochlorid:



( Tab. 1, Abb. 1 )

wirkt im Unterschied zum symmetrisch substituierten schon nach einmaliger Applikation narkoseverlängernd: 0,1 g/kg = + 48 % ; 0,2 g/kg = + 125 %.

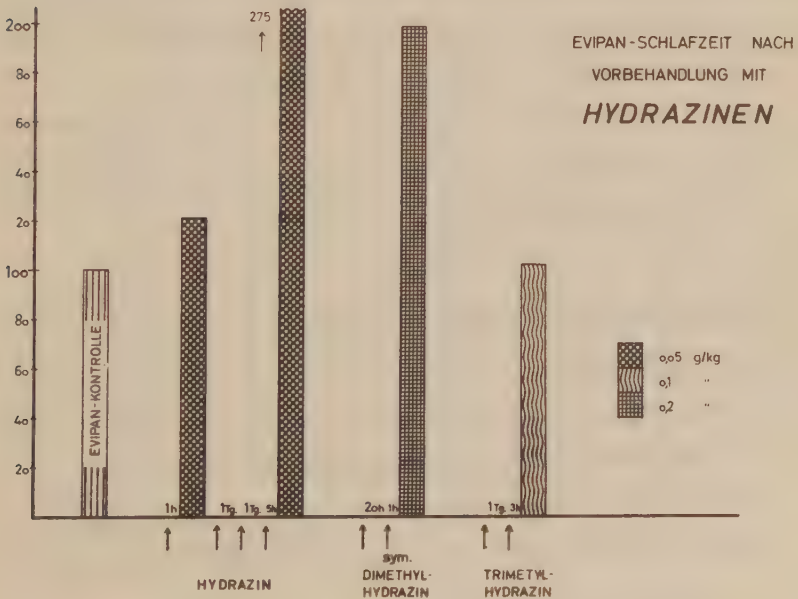


Abb. 2

Bemerkung: Mit 0,2 g/kg erreichten wir anscheinend schon eine toxische Dosis, denn diese Tiere zeigten stärkere Krampfstände während der ganzen Narkose, ein äußerst langsames Erwachen mit zeitweisem Schlaf-rückfall. 50 % der Tiere kamen innerhalb 12 - 24 Std. nach der Medikation mit einer starken Lebervergrößerung ad exitum.

4.) N-Amino-Piperidin HCl:   $\cdot \text{N NH}_2 \cdot \text{HCl}$

hemmt von den Hydrazin-Derivaten den Hexobarbitalabbau am stärksten: 80 % ( 9 % ) Schlafzeitverlängerung bei 0,05 g/kg ( 0,025 g/kg ).

( Tab. 1, Abb. 1 )

5.) Trimethylhydrazin-jodid:  $[(\text{CH}_3)_3\text{N NH}_2] \text{J}$

erwies sich nur in hoher Dosis als wirksam:

0,2 g/kg ( 0,1 g/kg ) = + 51 % ( + 22 % ).

( Tab. 1, Abb. 1 )

a. Nach zweimaliger Gabe entsprach die Narkosedauer der der Kontrolltiere. ( Tab. 1, Abb. 2 )

I b. Evipan-Schlafzeit nach Vorbehandlung mit Hydraziden \*)

Von den Hydraziden sind das Isoniazid ( INH ) und das Iproniazid als Tuberkulostatika bekannt und sind in der heutigen Chemotherapie der Tuberkulose nicht mehr zu missen. Beide hemmen die Aminoxydase, insbesondere die Monaminoxydase, wobei sich das Iproniazid als stärker

\*) siehe \*) Seite 6

wirksam zeigte ( BRODIE ). Über ihren Abbau ist bisher folgendes bekannt: 12,4 % werden unverändert durch den Harn ausgeschieden, der Rest wird wahrscheinlich in der Leber abgebaut, wobei z.T. die entstehenden Derivate ( z.B. Isopropyl-Hydrazin ) eine stärkere Monoaminoxidase-hemmende Wirkung haben als ihre Muttersubstanzen.

Nach Untersuchungen von HOLTZ erwies sich Iproniazid als narkoseverlängernd ( + 145 % ) nach Vorbehandlung 3 Std. vor der Evipangabe und als narkoseverkürzend ( - 210 % ), wenn die Narkose 22 - 44 Std. nach der Medikation erfolgte.

| Vorbehandlung mit Hydraziden (Grenzdosis)**) | Medikation       | Std.*) | Verlängerung |
|----------------------------------------------|------------------|--------|--------------|
| Isoniazid<br>( 0,02 g/kg )                   | 1 x 0,01 g/kg    | 1/2    | ( + 12 % )   |
|                                              | 1 x 0,05 "       | 1/2    | + 260 %      |
|                                              | 1 x 0,05 "       | 24     | + 38 %       |
|                                              | 2 x 0,05 "       | 1/2    | + 125 %      |
|                                              | 3 x 0,01 "       | 4      | + 45 %       |
|                                              | T.w.o,4 g/kg/die | 48     | + 56 %       |
| Iproniazid<br>( 0,007 g/kg )                 | 1 x 0,005 g/kg   | 1/2    | ( + 17 % )   |
|                                              | 1 x 0,015 "      | 1/2    | + 45 %       |
|                                              | 1 x 0,05 "       | 1/2    | + 290 %      |
| Semicarbazid<br>( 0,05 g/kg )                | 1 x 0,05 "       | 1/2    | + 23 %       |
|                                              | 1 x 0,1 "        | 1/2    | + 29 %       |

Tab. 2

\*) u. \*\*) siehe Tab. 1

HOLTZ legt der verlängernden Wirkung eine Hemmung des Evipanabbaues zugrunde, während die verkürzende Wirkung durch eine Hemmung der Monoxydase im Gehirn hervorgerufen werden soll.

1.) Isonicotinsäure-Hydrazid, "Isoniazid", "INH":

zeigte schon mit 0,05 g/kg ( 0,01 g/kg ) eine starke narkoseverlängernde Wirkung: + 260 % (+12%).

a. Erfolgte jedoch die Vorbehandlung 24 Std. vor der Evipangabe, so wird dieser Effekt fast ganz aufgehoben: 0,05 g/kg erzeugt dann eine Narkoseverlängerung um + 38 %. Auch die weiteren Unter-

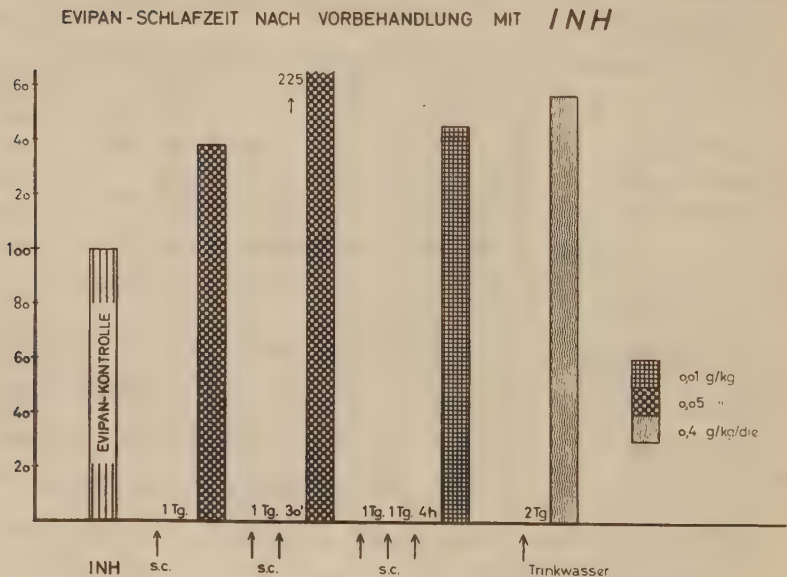


Abb. 3

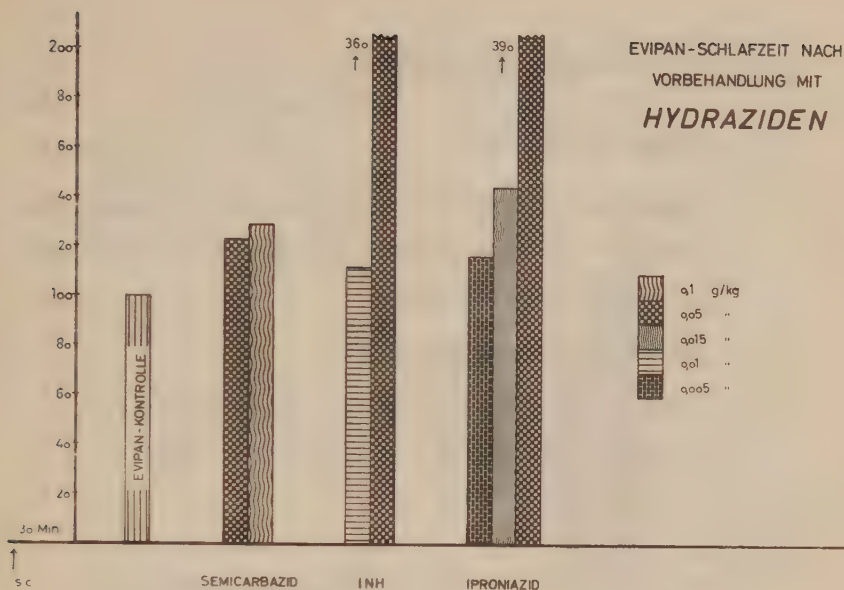


Abb. 4

suchungen zeigen eine schwache Wirkung des INH, wenn der zeitliche Zwischenraum zwischen Medikation und Narkose länger als 30 Min. gewählt wurde; so verlängert auch eine 2 Tage-lange INH-Trinkwassergabe ( 0,4 g/kg/die ! ) die Narkose nur um + 56 %. Im Gegensatz zu HOLTZ fanden wir jedoch keine Verkürzung der Narkose bei Einlegen größerer Zeitintervalle. ( Tab. 2, Abb. 3 )

2.) Isopropyl-isonicotinsäurehydrazid-, "Iproniazid"-phosphat:

hemmt den Evipanabbau etwa 3 mal stärker als INH

( Grenzdosis: 0,0075 g/kg ). 0,005 g/kg = + 17 %

0,015 " = + 45 %

( Tab. 2, Abb. 4 ) 0,05 " = + 290 %

Bemerkung: Die mit der stärksten Dosis vorbehandelten Tiere zeigten während der Narkose leichte bis mittlere Kramp fzustände.

3.) Semicarbazid-hydrochlorid:

hat nur wenig Einfluß auf die Narkosedauer:

0,1 g/kg ( 0,05 g/kg ) = + 29 % ( + 23 % ).

( Tab. 2, Abb. 4 )

I c. Evipan-Schlafzeit nach Vorbehandlung mit Procain

( Novocain<sup>R</sup> )

Novocain wird z.T. in der Leber hydrolysiert und beeinflusst wahrscheinlich dadurch den enzymatischen Abbau von Hexobarbital. Mit steigender Konzentration nimmt nach unseren Versuchen die Evipan-Schlafzeit in gleichem Maße zu:

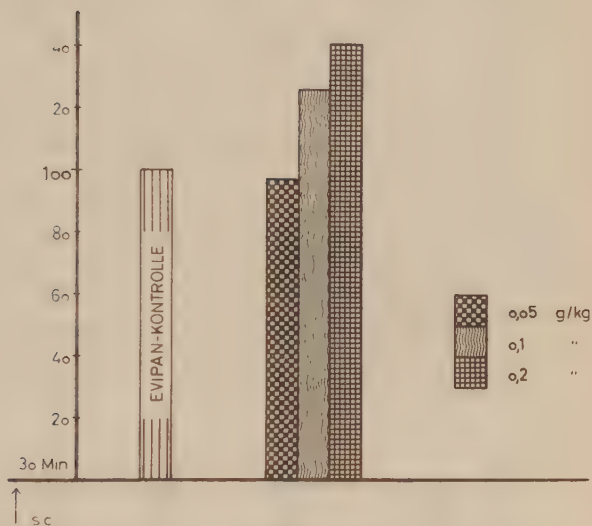
0,05 g/kg = ( - 3 % )

0,1 " = + 26 %

0,2 " = + 41 %

( Abb. 5 )

EVIPAN-SCHLAFZEIT NACH VORBEHANDL.  
MIT  
**NOVOCAIN**



II 1.) Evipan-Schlafzeit nach Vorbehandlung mit Phenobarbital:

Nach Versuchsergebnissen von REMMER hat Phenobarbital eine enzyminduzierende Wirkung an den Lebermikrosomen und beschleunigt daher seinen eigenen Abbau und den des Hexobarbitals. In unseren Versuchen verabreichten wir Phenobarbital in steigenden Konzentrationen und konnten 24 Std. nach der Medikation eine linear abnehmende Narkosezeit der verschieden behandelten Tiere feststellen:

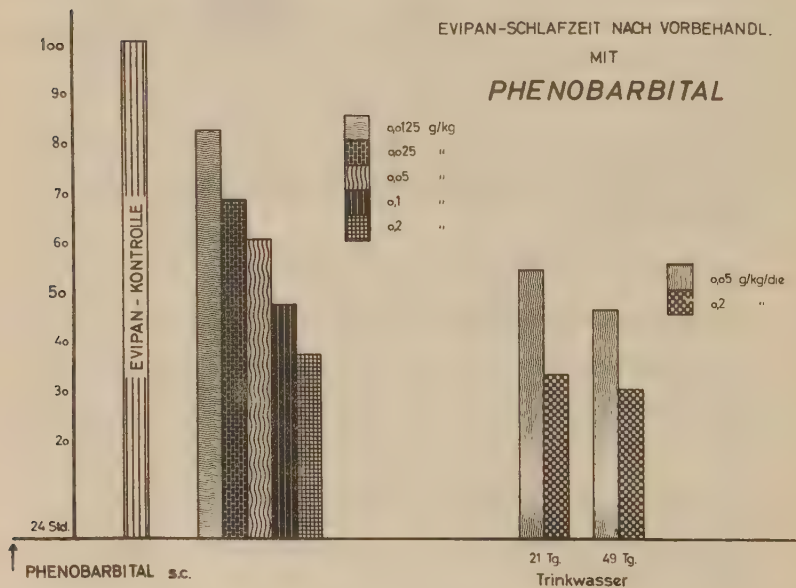
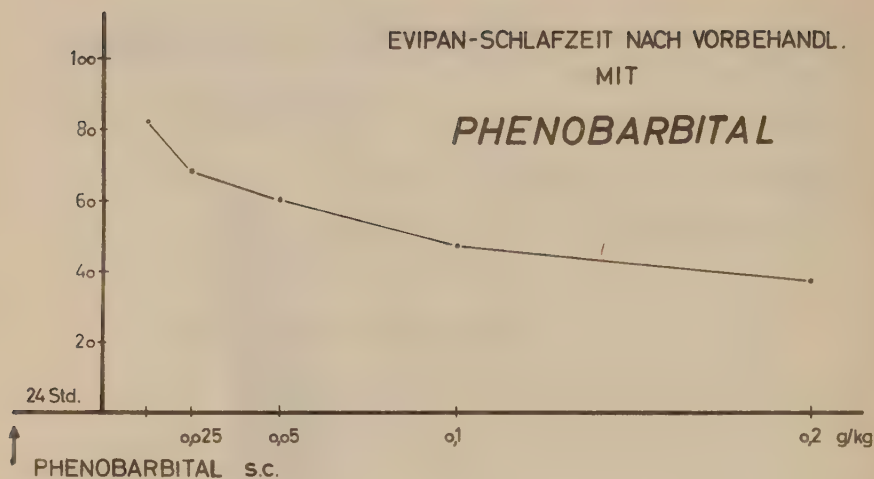


Abb. 6 , Abb. 7

0,0125 g/kg = - 18 %

0,025 " = - 32 %

0,05 " = - 40 %

0,1 " = - 53 %

(Abb. 6 u.7) 0,2 " = - 63 %

2.) Evipan-Schlafzeit nach Vorbehandlung mit  
Chloramphenicol:

Nach Untersuchungen von RÜMKE, SPRÖGGER, DIXON, HOOPS war nach Vorbehandlung mit Chloramphenicol eine Verlängerung der Evipan-Schlafzeit beobachtet worden; die wirksame Grenzdosis lag bei 0,005 g/kg für eine Evipan-

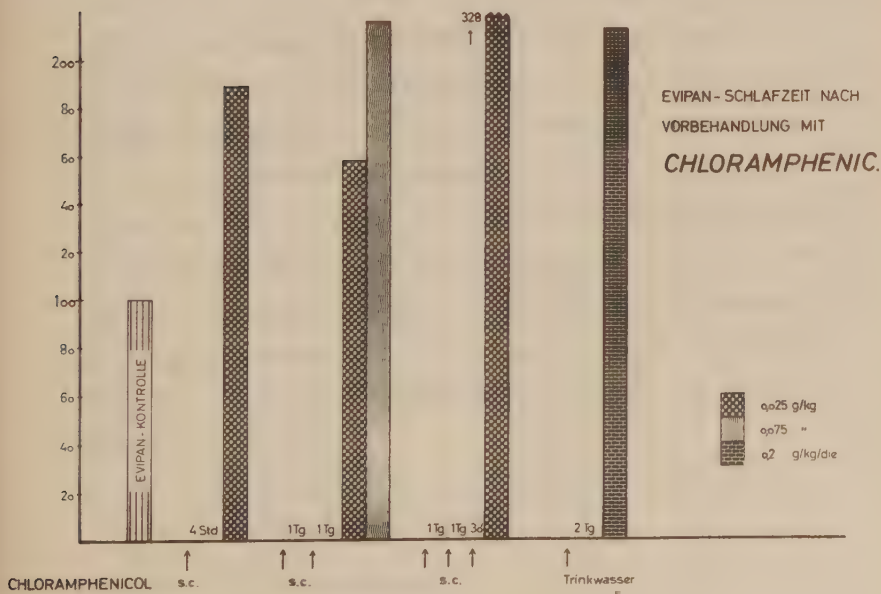


Abb. 8

dosis von 0,2 bis 0,3 g/kg ( HOOPS ). Wir konnten folgende Ergebnisse verzeichnen:

| Medikation       | Std. *) | Verlängerung |
|------------------|---------|--------------|
| 1 x 0,025 g/kg   | 4       | + 89 %       |
| 2 x 0,025 "      | 24      | + 58 %       |
| 2 x 0,075 "      | 24      | + 116 %      |
| 3 x 0,025 "      | 1/2     | + 228 %      |
| T.w.o,2 g/kg/die | 48      | + 113 %      |

Tab. 3

3.u.4.) Nachdem Phenobarbital als narkoseverkürzend und Chloramphenicol bzw. INH als narkoseverlängernd durch unsere Vorversuche gesichert waren, wurde untersucht, in welcher Weise sich diese Substanzen gegenseitig in ihrer Auswirkung auf den fermentativen Hexobarbitalabbau beeinflussen. Bei unseren Versuchen änderten wir einmal die Konzentration, zum anderen die Behandlungsdauer und den zeitlichen Abstand zwischen der letzten Medikation der einzelnen Komponenten und der Evipan-Schlafzeitbestimmung. Einzelheiten der Versuchsanordnungen und die Ergebnisse sind in Tab. 4 , 5 u. 6 zusammengefasst und in Abb. 9 , 10 , 11 u. 12 dargestellt.

| V o r b e h a n d l u n g m i t |        |                      |        | Verlängerung<br>bzw.<br>Verkürzung |
|---------------------------------|--------|----------------------|--------|------------------------------------|
| <u>Chloramphenicol</u>          |        | <u>Phenobarbital</u> |        |                                    |
| Medikation                      | Std.*) | Medikation           | Std.*) |                                    |
| 1 x 0,025 g/kg                  | 1      | 1 x 0,1 g/kg         | 25     | - 12 %                             |
| -                               | -      | 1 x 0,1 "            | 25     | - 53 %                             |
| 2 x 0,025 "                     | 1      | 2 x 0,1 "            | 25     | - 33 %                             |
| 2 x 0,025 "                     | 24     | 1 x 0,1 "            | 24     | - 51 %                             |
| 2 x 0,025 "                     | 1      | 1 x 0,1 "            | 25     | - 32 %                             |
| 2 x 0,075 "                     | 25     | 1 x 0,1 "            | 24     | - 46 %                             |
| 2 x 0,075 "                     | 25     | -                    | -      | + 116 %                            |
| Tw. 0,2 g/kg/die                | 24     | 1 x 0,1 "            | 24     | - 20 %                             |
| " 0,4 "                         | 24     | 1 x 0,1 "            | 24     | - 9 %                              |
| " 0,8 "                         | 24     | 1 x 0,1 "            | 24     | + 51 %                             |
| -                               | -      | 1 x 0,1 "            | 24     | - 54 %                             |
| " 0,2 "                         | 24     | 1 x 0,2 "            | 24     | - 34 %                             |
| " 0,4 "                         | 24     | 1 x 0,2 "            | 24     | - 7 %                              |
| " 0,8 "                         | 24     | 1 x 0,2 "            | 24     | + 37 %                             |
| -                               | -      | 1 x 0,2 "            | 24     | - 59 %                             |
| " 0,2 "                         | 48     | 1 x 0,2 "            | 24     | - 43 %                             |
| -                               | -      | 1 x 0,2 "            | 24     | - 63 %                             |
| " 0,2 "                         | 48     | 1 x 0,1 "            | 24     | - 29 %                             |
| -                               | -      | 1 x 0,1 "            | 24     | - 53 %                             |
| " 0,2 "                         | 48     | 1 x 0,05 "           | 24     | - 10 %                             |
| -                               | -      | 1 x 0,05 "           | 24     | - 39 %                             |
| " 0,2 "                         | 48     | -                    | -      | + 103 %                            |

Tab. 4

\*) Zeitraum zwischen der letzten Medikation und der  
Evipan-Schlafzeitbestimmung.

( Tw. = Trinkwassergabe )



| V o r b e h a n d l u n g m i t |        |                      |        | Verlängerung<br>bzw.<br>Verkürzung |
|---------------------------------|--------|----------------------|--------|------------------------------------|
| <u>INH</u>                      |        | <u>Phenobarbital</u> |        |                                    |
| Medikation                      | Std.*) | Medikation           | Std.*) |                                    |
| 1 x 0,05 g/kg                   | 25     | 1 x 0,1 g/kg         | 24     | - 31 %                             |
| -                               | -      | 1 x 0,1 "            | 24     | - 42 %                             |
| 2 x 0,05 "                      | 1      | 1 x 0,1 "            | 25     | + 54 %                             |
| -                               | -      | 1 x 0,1 "            | 25     | - 53 %                             |
| Tw. 0,4 g/kg/die                | 48     | 1 x 0,1 "            | 24     | + 13 %                             |
| " 0,4 "                         | 48     | -                    | -      | + 57 %                             |
| -                               | -      | 1 x 0,1 "            | 24     | - 51 %                             |

Tab.5

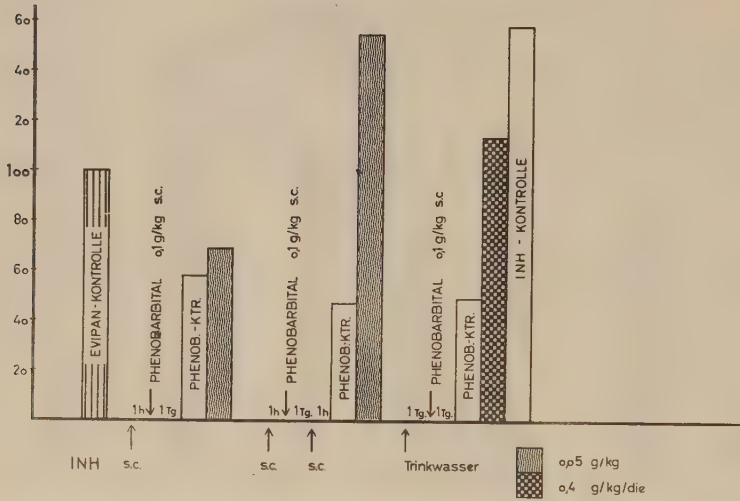
| V o r b e h a n d l u n g m i t |       |                      |       | Verlängerung<br>bzw.<br>Verkürzung |
|---------------------------------|-------|----------------------|-------|------------------------------------|
| <u>Nicotinsäureamid</u>         |       | <u>Phenobarbital</u> |       |                                    |
| Medikation                      | Tg.*) | Medikation           | Tg.*) |                                    |
| Tw. 0,03 g/kg/die               | 21    | Tw. 0,2 g/kg/die     | 21    | - 71 %                             |
| " 0,03 "                        | 21    | " 0,05 "             | 21    | - 50 %                             |
| " 0,03 "                        | 21    | -                    | -     | + 0 %                              |
| -                               | -     | " 0,2 "              | 21    | - 67 %                             |
| -                               | -     | " 0,05 "             | 21    | - 46 %                             |
| " 0,03 "                        | 49    | " 0,2 "              | 49    | - 69 %                             |
| " 0,03 "                        | 49    | " 0,05 "             | 49    | - 46 %                             |
| " 0,03 "                        | 49    | -                    | -     | + 5 %                              |
| -                               | -     | " 0,2 "              | 49    | - 70 %                             |
| -                               | -     | " 0,05 "             | 49    | - 54 %                             |

Tab.6

\*) siehe \*) Seite 19

EVIPAN-SCHLAFZEIT NACH VORBEHANDLUNG MIT

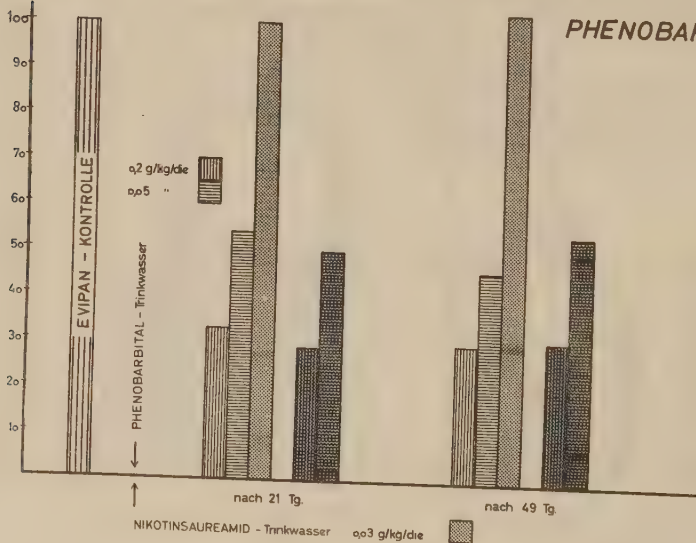
**INH UND PHENOBARBITAL**



EVIPAN-SCHLAFZEIT NACH VORBEHANDL. MIT

**NIKOTINSÄUREAMID UND**

**PHENOBARBITAL**



II 1.) Evipan-Schlafzeit und relatives Lebergewicht nach Vor-  
behandlung mit Aldrin im Langzeitversuch:

Aldrin ist ein chlórsubstituiertes Insecticid vom Typ des DDT. Es zeichnet sich durch eine große Haltbarkeit aus und findet sich deswegen im Boden und in Rückständen lange Zeit unverändert. Aus diesem Grund hat man in den USA von seiner breiten Verwendung abgesehen; in vielen Ländern wird es jedoch immer noch im Gartenbau z.B. in der Karottenzucht benutzt.

Aldrin erwies sich bei peroraler Zufuhr als narkoseverkürzend mit einer Grenzdosis von 2 mg! Um nun eine Auswirkung bei chronischer Zufuhr auf den Hexobarbitalabbau zu prüfen, verabreichten wir den Versuchstieren täglich eine Aldrin-Mazolaöl-Lösung oral in verschiedenen Konzentrationen und prüften die Narkosedauer 1, 3, 6, u. 12 Tage nach Behandlungsbeginn. Dabei zeigte sich eine deutliche Steigerung in der Schlafzeitverkürzung in Abhängigkeit von der Zeit.(Tab.7, Abb.13u.14)

| Aldrin<br>g/kg/die | Evipan-Schlafzeitverkürzung nach |        |        |        |
|--------------------|----------------------------------|--------|--------|--------|
|                    | 1 Tg.                            | 3 Tg.  | 6 Tg.  | 12 Tg. |
| 0,00025            | - 6 %                            | - 13 % | - 23 % | - 28 % |
| 0,00074            | - 17 %                           | - 23 % | - 31 % | - 42 % |
| 0,0022             | - 22 %                           | - 39 % | - 46 % | - 65 % |
| 0,0066             | - 38 %                           | - 54 % | - 61 % | - 73 % |
| 0,02               | - 45 %                           | - 63 % | - 70 % | - 83 % |

Tab. 7

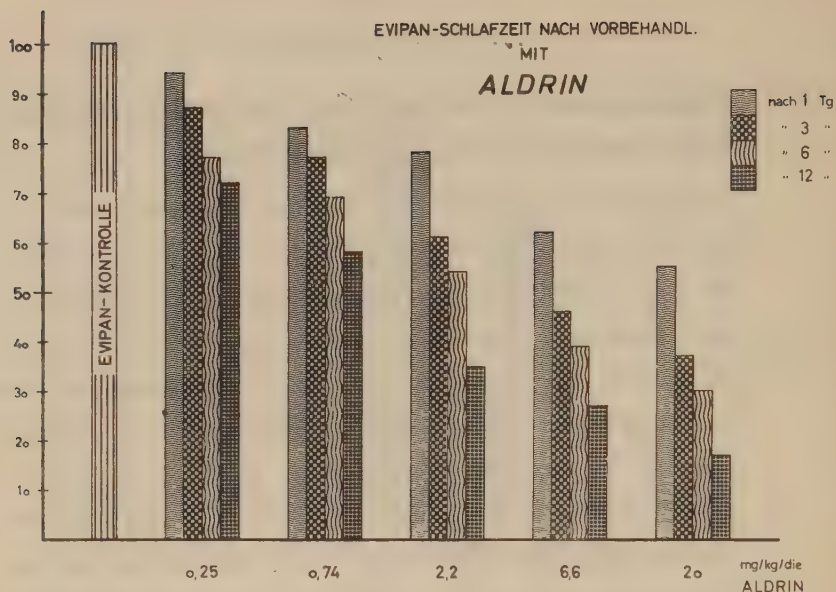


Abb. 13

Nach dem 13. Behandlungstag ( 24 Std. nach der letzten Evipannarkose ) bestimmten wir das relative Lebergewicht und konnten bei den mit hohen Aldringaben behandelten Tieren eine z.T. massive Lebervergrößerung mit makroskopischen Veränderungen ( helleres Aussehen, weichere Konsistenz ) feststellen. Interessanterweise zeigt ein Vergleich zwischen Evipan-Schlafzeitverkürzung und Zunahme des relativen Lebergewichtes, daß nach kleinen Aldrindosen ( 0,00025 u. 0,00074 g/kg/die ) die Narkose nach dem 12. Behandlungstag signifikant verkürzt ist, das relative Lebergewicht aber der Norm entspricht. ( Tab. 8, Abb. 14 )

| Aldrin<br>g/kg/die | Verkürzung der<br>Evipan-Schlafzeit | Vergrößerung des<br>rel. Lebergewicht |
|--------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| 0,00025            | - 28 %                              | + 0 %                                 |
| 0,00074            | - 42 %                              | + 4 %                                 |
| 0,0022             | - 65 %                              | + 26 %                                |
| 0,0066             | - 73 %                              | + 70 %                                |
| 0,02               | - 83 %                              | + 118 %                               |

Tab. 8

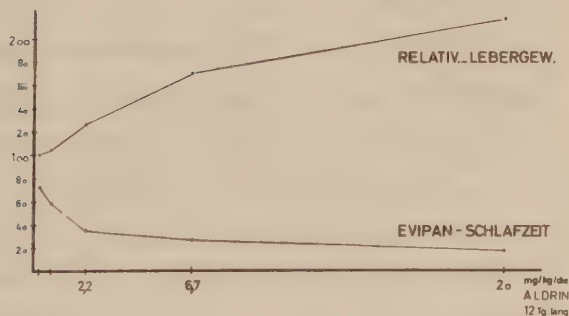
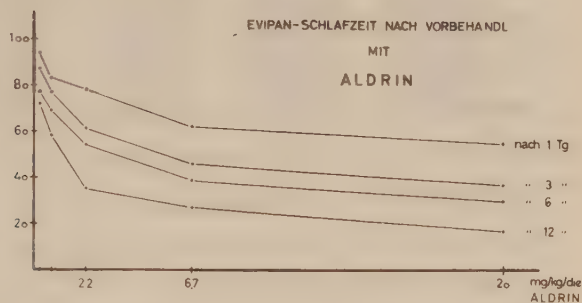


Abb. 14

## II 2.) Evipan-Schlafzeit und relatives Lebergewicht nach Vor- behandlung mit Phenobarbital im Langzeitversuch:

Der Gedanke lag nahe, daß ein entsprechender Langzeitversuch mit dem als kumulierend bekannten Phenobarbital zu Ergebnissen führen würde, die denen der Aldrinuntersuchungen gleichen; es zeigt sich jedoch fast der umgekehrte Effekt. Die Versuchstiere bekamen täglich Phenobarbitallösungen im Trinkwasser, das in seinen Konzentrationen einer Gabe von 0,003 , 0,01 , 0,03 , 0,06 g/kg/die entsprach, die Evipan-Schlafzeitbestimmung wurde jeweils nach 2 , 5 , 8 , 12 Behandlungstagen durchgeführt. Die einmal eingesetzte Wirkung des Phenobarbitals auf den Hexobarbitalabbau konnte durch eine dauernde Zufuhr keine Steigerung mehr erfahren; die Schlafzeit der Versuchsgruppe mit 0,03 g/kg/die stieg vom 2. bis 12. Behandlungstag sogar um 11 % an.

( Tab. 9 , Abb. 15 u. 16 )

| Phenobarb.<br>g/kg/die | Evipan-Schlafzeitverkürzung nach |        |        |        |
|------------------------|----------------------------------|--------|--------|--------|
|                        | 2 Tg.                            | 5 Tg.  | 8 Tg.  | 12 Tg. |
| 0,003                  | - 23 %                           | - 25 % | - 20 % | - 21 % |
| 0,01                   | - 33 %                           | - 34 % | - 34 % | - 33 % |
| 0,03                   | - 58 %                           | - 52 % | - 48 % | - 47 % |
| 0,06                   | - 66 %                           | - 63 % | - 59 % | - 61 % |

Tab. 9

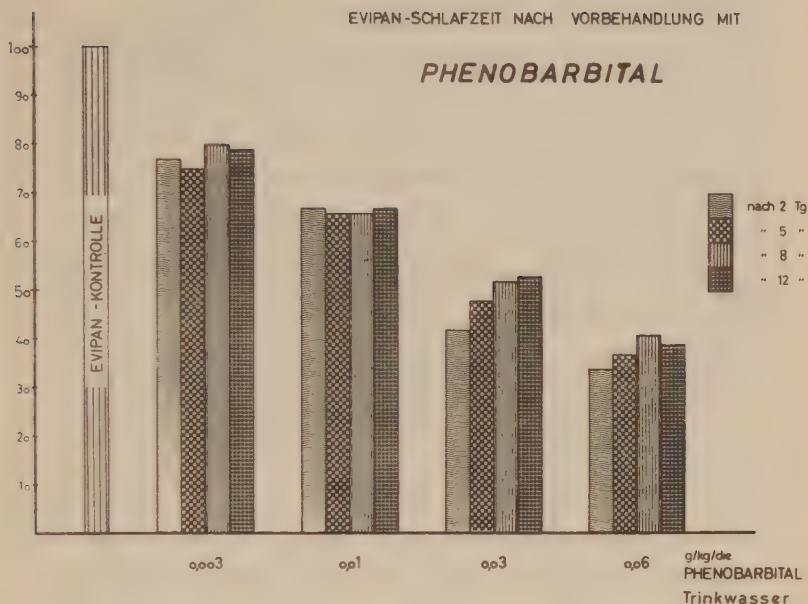


Abb. 15

Bemerkung: Die Tiere, die 0,03 %iges Phenobarbital-Trinkwasser = 0,06 g/kg/die bekamen, zeigten sich am ersten Behandlungstag excitiert und z.T. etwas torpelig; diese Symptome verschwanden aber nach ca. 12 Std. Auch bei diesen Versuchstieren bestimmten wir 24 Std. nach der letzten Evipannarkose das relative Lebergewicht, konnten aber keine großen Abweichungen feststellen. Die Beziehungen zwischen der verkürzten Evipan-Schlafzeit und der Zunahme des relativen Lebergewichtes nach dem 12. Behandlungstag sind in Tab. 10 und Abb. 16 dargestellt.

| Phenobarb.<br>g/kg/die | Verkürzung der<br>Evipan-Schlafzeit | Vergrößerung des<br>rel. Lebergewicht |
|------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| 0,003                  | - 21 %                              | ± 0 %                                 |
| 0,01                   | - 33 %                              | ± 0 %                                 |
| 0,03                   | - 47 %                              | + 7 %                                 |
| 0,06                   | - 61 %                              | + 20 %                                |

Tab. 10

EVIPAN SCHLAFZEIT NACH VORBEHANDLUNG MIT

**PHENOBARBITAL**

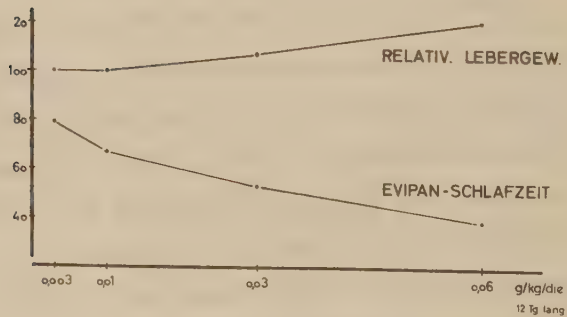
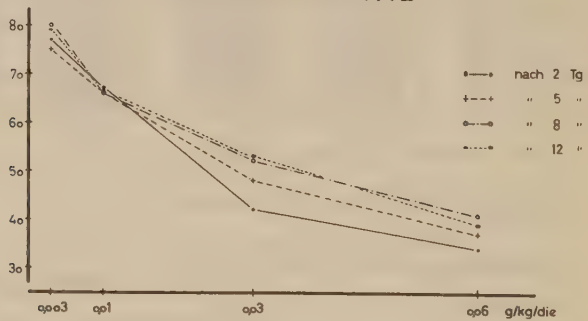


Abb. 16

#### D. Diskussion

Die in der vorliegenden Arbeit als Test verwendete Dauer einer Narkose mit Hexobarbital kann, wie aus vielen Untersuchungen hervorgeht, als Maß für die Abbaugeschwindigkeit dieses Stoffes angesehen werden. Bei Einsatz der gleichen Dosis sind aber sowohl innerhalb eines Einzelkollektivs, als auch zu verschiedenen Versuchszeiten beträchtliche Abweichungen vom Mittelwert zu berücksichtigen. Es ist daher zweckmäßig, die Veränderungen der Narkosedauer nicht auf einen Durchschnittswert aus allen Versuchen zu beziehen, sondern bei jeder Narkosezeitbestimmung vorbehandelter Tiere eine Kontrollgruppe anzusetzen und deren mittlere Schlafzeit jeweils gleich 100 zu setzen. Als echte Abweichungen einer Verkürzung bzw. einer Verlängerung der Narkose wurden von uns nur solche mit  $\pm 20\%$  angesehen.

Die von uns geprüften Hydrazin-Derivate erwiesen sich z.T. als stark narkoseverlängernd; im einzelnen bestehen jedoch erhebliche quantitative Unterschiede. Besonders wirksam war neben dem einfachen, nicht substituierten Hydrazin das asymmetrisch substituierte Diäthyl-Hydrazin und das N-Amino-Piperidin; einen erheblich geringeren Einfluß zeigte das symmetrische Dimethyl-Hydrazin und zwar erst bei wiederholter Anwendung, während nach Trimethyl-Hydrazin-Gaben überhaupt keine deutliche Verlängerung der Evipan-Schlaf-

zeit zu verzeichnen war. Nach dreimaliger Anwendung kann Hydrazin eine kumulierte Hemmung der abbauenden Mikrosomenfermente hervorrufen.

Diese Wirkungsunterschiede stimmen auffallend mit früher erhobenen Befunden über die Oxydation des Hämoglobins überein. Hier waren ebenfalls die symmetrisch substituierten Hydrazine weniger wirksam. Aus der Tatsache der Verlängerung der Hexobarbital-Schlafzeit darf geschlossen werden, daß bei den von uns verwendeten Hydrazindosen die Leberschädigung sich vorwiegend auf eine Hemmung der mikrosomalen Fermente beschränkte.

Als stark narkoseverlängernd zeigten sich auch Hydrazide, mit Ausnahme des Semicarbazids. Dabei fand sich kein deutlicher quantitativer Unterschied zwischen Isoniazid und Iproniazid. Die Isoniazidwirkung ist innerhalb kurzer Zeit reversibel; dies geht daraus hervor, daß auch bei längerer Vorbehandlung die Hexobarbitalnarkose im Abstand von 30 Min. nach der letzten INH-Gabe wesentlich länger als bei 4-stündigem Abstand andauerte. Dies konnten wir in einem Trinkwasserversuch nochmals nachweisen, bei dem selbst bei einer Tagesdosis von 0,4 g/kg! die Verlängerungswirkung nur gering war.

Bemerkenswert ist, daß auch Procain (Novocain<sup>R</sup>), allerdings erst bei hohen Dosen, den Hexobarbital-

abbau in der Leber hemmt. Dieser Effekt steht wohl im Zusammenhang damit, daß Procain nur z.T. von den Esterasen des Blutes gespalten wird und mehr oder weniger erst von den Esterasen der Lebermikrosomen hydrolysiert wird.

Der zweite Abschnitt der Arbeit befasste sich mit der gegenseitigen Beeinflussung von narkoseverlängernden und - verkürzenden Agentien. Zur Narkoseverkürzung wurde das Phenobarbital eingesetzt, das als mikrosomenaktivierende Substanz schon lange bekannt ist. Die wirksame Grenzdosis liegt nach unseren Versuchen nach einmaliger subcutaner Injektion bei etwa 0,015 g/kg. Als erste Kombination wurde die mit Chloramphenicol geprüft, das nach vorausgegangenen Versuchen eine starke, aber kurzdauernde Hemmung des fermentativen Hexobarbitalabbaues erzeugt. Es ist auch im Trinkwasser verabreicht wirksam, aber erst in sehr viel höherer Dosierung als bei subcutaner Injektion. Die verschiedenen Kombinationen zeigten, daß es möglich ist, die aktivierende Wirkung einer 24 Std. vorausgegangenen Phenobarbitalgabe durch eine kurz vor der Evipan-Schlafzeitbestimmung erfolgte Chloramphenicolgabe zu verringern oder aufzuheben. Dasselbe ist auch möglich, wenn Chloramphenicol im Trinkwasser verabreicht und Phenobarbital wiederum subcutan gegeben wird. Der Effekt ist aber in jedem Fall nur von

kurzer Dauer. Nach unseren Versuchen hebt bei dem ersten Modus 0,025 g/kg Chloramphenicol die induzierende Wirkung von 0,1 g/kg Phenobarbital ungefähr auf; nach dem zweiten Modus ist das gleiche der Fall, wenn 0,4 g/kg/die Chloramphenicol und 0,1 g/kg Phenobarbital gegeben werden. Wichtig ist, daß eine Verdoppelung der Phenobarbitaldosis die Chloramphenicolhemmung weder aufhebt noch abschwächt. Aus diesem Befund kann geschlossen werden, daß es sich bei der Aufhebung nicht um eine Konkurrenz um das für den Abbau beider Substanzen benötigte TPN H handelt, sondern daß die Hemmwirkung des Chloramphenicols innerhalb der Reaktionskette vor der Reaktion liegt, die das Phenobarbital oxydiert.

Ähnliche Verhältnisse liegen bei der Hemmung der Phenobarbitalwirkung durch Isonicotinsäurehydrazid vor. Hier wurde die induzierende Wirkung von 0,1 g/kg Phenobarbital durch Verabreichung von 0,4 g/kg/die INH im Trinkwasser aufgehoben.

Der dritte Abschnitt der Arbeit galt der Frage, ob die durch Phenobarbital und das Insectizid\*induzierte Aktivierung mikrosomaler Fermente fest mit einer hypertrophischen Vergrößerung der Leber gekoppelt ist. Für Phenobarbital kann diese Frage verneint werden. Hier führten 0,01 g/kg/die im Trinkwasser zu einer deutlichen, ca. 30 %igen Verkürzung der Evipan-Schlafzeit ohne Zu-

\*) Aldrin

nahme des relativen Lebergewichtes. Auch bei 0,03 g/kg/die kann bei einer 50 %igen Verkürzung keine sichere Lebervergrößerung festgestellt werden; eine solche tritt erst bei 0,06 g/kg/die in Erscheinung. Auf einen weiteren Befund sei hingewiesen: Die nach einmaliger Phenobarbitalapplikation 24 Std. später eingetretene Verkürzung der Hexobarbitalnarkose kann auch nach längerer Behandlungsdauer nicht verstärkt werden. Dies zeigten vor allem einige Versuche, die über einen Zeitraum von 21 und 49 Tagen liefen. Die schon von REMMER hervorgehobene, strenge dosenwirksame Abhängigkeit gilt also für sehr lange Zeit und zwar mit unveränderter Wirkungsintensität. Dieser Befund ist auffallend für die ersten 14 Behandlungstage, da sich in diesem Zeitraum die Leber im Stadium einer noch ansteigenden Vergrößerung befindet; er ist verständlich für die folgende Zeit, in der die Lebergröße konstant bleibt.

Anders als bei Phenobarbital liegen die Verhältnisse bei Aldrin. Auch hier gibt es zwar Dosen ( 0,25 und 0,74 mg/kg/die ), welche die Evipan-Schlafzeit ohne Lebervergrößerung erheblich ( bis zu 40 % ) verkürzen. Hier wird aber eine kumulierende Wirkung sichtbar, sodaß sich innerhalb von 12 Tagen die Evipan-Schlafzeit immer mehr verkürzt. Dieses Phänomen entspricht eigentlich mehr den Erwartungen, wenn man davon ausgeht, daß die Lebervergrößerung mit einer

Zunahme der abbauenden Mikrosomenfermente einhergeht. Auf der anderen Seite findet sich die kumulierende Wirkung des Aldrins auch bei Dosen, die keine Lebervergrößerung hervorrufen. Hier muß allerdings noch nachgeprüft werden, ob eine solche Aldrinbehandlung über einen noch längeren Zeitraum hinweg nicht doch eine Lebervergrößerung verursacht.

#### E. Zusammenfassung

- 1.) Unter Anwendung der Dauer einer Hexobarbitalnarkose als Test wurde an der weißen Maus die Hemmung der mikrosomalen Fermente der Leberzelle durch Hydrazine, Hydrazide und Chloramphenicol und ihr Antagonismus gegenüber der mikrosomenaktivierenden Wirkung von Phenobarbital untersucht.
- 2.) Hydrazin und alkylierte Hydrazine verlängern die Hexobarbitalnarkose; asymmetrisch substituierte Derivate wirken erheblich stärker als symmetrisch substituierte. Die Wirkung aller Derivate ist kumulativ.
- 3.) Die Verlängerung durch die Hydrazide Isoniazid und Iproniazid liegt nach Dauer und Dosis in der gleichen Größenordnung wie die Hydrazine; die Kumulation ist gering. Semicarbazid ist nur schwach wirksam.

- 4.) Isoniazid und Chloramphenicol heben die aktivierende Wirkung von Phenobarbital vorübergehend auf. Dem Antagonismus liegt keine Konkurrenz um TPN H zugrunde.
- 5.) Kleine Dosen von Phenobarbital und Aldrin führen bei chronischer Applikation zur Aktivierung mikrosomaler Fermente, aber noch nicht zur Lebervergrößerung. Das Verhältnis der aktivierenden zu den vergrößernden Grenzdosen beträgt etwa 1 : 10.



F. Literaturverzeichnis

|              |                          |          |        |
|--------------|--------------------------|----------|--------|
| BÖNICKE:     | Arch.exp.Path.Pharm.     | 220/321  | (1953) |
| BRODIE:      | J.Pharm.exp.Ther.        | 109/ 26  | (1953) |
| "            | Science                  | 125/1293 | (1957) |
| CHAUVEAU:    | J.Cell.Biol.             | 12/ 17   | (1962) |
| DIXON:       | Biochem.Pharm.           | 11/715   | (1962) |
| HERKEN:      | Arch.exp.Path.Pharm.     | 233/139  | (1958) |
| HULTIN:      | Exp.Cell.Res.            | 5/376    | (1950) |
| NEUBERT:     | Arch.exp.Path.Pharm.     | 225/453  | (1955) |
| PALADE:      | J.biophys.biochem.Cytol. | 2/171    | (1956) |
| REMMER:      | Arch.exp.Path.Pharm.     | 233/173  | (1958) |
| "            | "                        | 235/279  | (1959) |
| "            | "                        | 243/479  | (1963) |
| "            | "                        | 244/311  | (1963) |
| "            | Klin.Wochenschr.         | 36/332   | (1958) |
| "            | "                        | 39/490   | (1961) |
| "            | "                        | 41/276   | (1963) |
| "            | Dtsch.Med.Wochenschr.    | 91/289   | (1966) |
| RÜMKE:       | Arch.exp.Path.Pharm.     | 244/519  | (1963) |
| SCHMID:      | Persönl.Mitteilg.        |          |        |
| SLAUTERBACK: | Exp.Cell.Res.            | 5/173    | (1953) |

Herrn Prof. Dr. W. Schmid möchte ich für die Überlassung des Themas und die Arbeitsmöglichkeit am Pharmakologischen Institut herzlichst danken.

Herrn Prof. Dr. Dr. H. Heuser gilt mein besonderer Dank für die Übernahme des Correferates.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren  
und Dozenten:

in Marburg: Braun-Falco, Dimroth, Dölle, Gedigk,  
Hamel, Hennis, Hering, Heuser, Hornung,  
Janke, Kessler, Korb, Kottmeyer, Lang,  
Löhr, Mahr, Marx, Maurath, Niesing,  
Oksche, Pantke, Petry, Pfütz, Rosemann,  
Schiff, Schmid, Seidel, Siegert, Siess,  
Vogt, Walcher, Wendt.

in Würzburg: Haunfelder, Schlampp.

in Berlin: Beeck, Kirsten, Mathis, Rarisch.

## Lebenslauf

Am 14. Aug. 1939 wurde ich, Heinrich K. Schieferstein, als sechstes Kind des Lehrers Konrad Schieferstein und seiner Ehefrau Maria, geb. Rösser, in Röddenau Krs. Frankenberg/Eder geboren.

Im Herbst 1945 wurde ich in die Volksschule in Röddenau aufgenommen und besuchte ab Ostern 1950 die Edertalschule, Gymnasium für Jungen und Mädchen, in Frankenberg. Am 27. Febr. 1959 schloß ich meine Schulbildung mit der Reifeprüfung ab.

Vom Sommersemester 1959 bis zum Wintersemester 1961/62 war ich an der Philipps-Universität Marburg immatrikuliert. Die Zahnärztliche Vorprüfung bestand ich am 30. Okt. 1961. Das Sommersemester 1962 verbrachte ich an der Universität Würzburg, das Wintersemester 1962/63 an der Freien Universität in Berlin. Vom Sommersemester 1963 war ich wieder an der Philipps-Universität in Marburg immatrikuliert, wo ich am 1. April 1965 die Zahnärztliche Prüfung bestand.

Anschließend begann ich am Pharmakologischen Institut in Marburg mit den Versuchen für meine Doktorarbeit. Seit April 1966 bin als Assistent in einer Privatpraxis tätig.







